

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Dzuveo 30 míkrogramma tungurótartafla

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tungurótartafla inniheldur 30 míkrogrömm af súfentaníli (sem sítrat). Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Tungurótartafla.

Bláleit tafla með flötu yfirborði, rúnnuðum brúnum og 3 mm í þvermál.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Dzuveo er ætlað til meðferðar við vægum til alvarlegum bráðaverkjum hjá fullorðnum sjúklingum.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Dzuveo skal einungis gefið af heilbrigðisstarfsmönnum og undir læknisfræðilegu eftirliti á heilbrigðisstofnun. Heilbrigðisstofnunin verður að vera með búnað og starfsfólk sem hefur hlotið þjálfun í að bera kennsl á og meðhöndla öndunarbælingu, og að til staðar sé búnaður til súrefnisgjafar og ópíóíða viðtakablokka (mótlyf), eins og naloxón. Dzuveo ætti einungis að vera ávísað og gefið af heilbrigðisstarfsmanni sem hafa reynslu af meðhöndlun á ópíóíð meðferð, einkum í tilfellum aukaverkana ópíóíða eins og öndunarbælingu (sjá kafla 4.4).

#### Skammtar

Dzuveo kemur í stakskammtara áhaldi sem gefið er af heilbrigðisstarfsmanni í samræmi við þarfir sjúklingsins, en ekki oftar en einu sinni á klukkustund, eða að hámarki 720 míkrogramma skammt á sólarhring. Sjúklingar sem voru með meiri verki einni klukkustund eftir að meðferð með súfentaníl hófst þurftu tíðari endurgjöf skammts í samanburði við sjúklinga sem voru verkjaminni einni klukkustund eftir að súfentaníl meðferðin hófst.

Ekki ætti að nota Dzuveo lengur en í 48 klukkustundir.

#### *Aldraðir*

Ekki þarf að aðlaga skammta fyrir aldraða sjúklinga. Hins vegar skal fylgjast náið með öldruðum sjúklingum vegna hættu á aukaverkunum súfentaníls (sjá kafla 5.2).

#### *Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi*

Varúð skal höfð þegar súfentaníl er gefið sjúklingum með í meðallagi til alvarlega skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

#### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun súfentaníls hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Aðeins til notkunar undir tungu.

Dzuevo skal gefa úr stakskammta áhaldi af heilbrigðisstarfsmanni (sjá kafla 6.6). Áhaldið er notað sem staðsetningarhjálpertæki fyrir heilbrigðisstarfsmanninn til að koma töflunni undir tunguna í samræmi við þarfir sjúklingsins, með að minnsta kosti 1 klukkutíma milli skammta.

Eftir gjöf tungurótartöflunnar ætti hún að leysast upp undir tungunni og ekki má tryggja eða kyngja henni. Ef töflu er kyngt er nýting Dzuevo eftir inntöku aðeins 9% sem veldur því að meðferðarskammturinn verður of lágur. Sjúklingar ættu ekki að borða eða drekka og ættu að forðast að tala í 10 mínútur eftir skammtagjöf á súfentaníl 30 mikróg tungurótartöflu. Ef munnþurrkur er mjög mikill er í lagi að gefa sjúklingum ísmola. Einhver óuppleysanleg hjálparefni í töflunni kunna að sitja eftir í munnum eftir að taflan er uppleyst. Þetta er eðlilegt og bendir ekki til skorts á frásogi súfentaníls úr töflunni.

Sjá kafla 6.6 um leiðbeiningar á meðhöndlun Dzuevo tungurótartöflunnar og áhaldsins.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu/virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Veruleg öndunarbæling eða skert lungnastarfsemi.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Öndunarbæling

Súfentaníl getur valdið öndunarbælingu en alvarleiki hennar tengist skammtastærð. Áhrif súfentaníls á öndun er hægt að meta klínískt, t.d. með öndunartíðni, slævingarstigi og súrefnismettun. Sjúklingar með öndunarerfiðleika eða skerta öndun eru í meiri áhættu. Hægt er að snúa við öndunarbælingu af völdum súfentaníls með ópíóíða mótlyfi. Endurtekin gjöf af mótlyfinu gæti verið nauðsynleg þar sem öndunarbælingin gæti varað lengur en áhrif mótlyfsins (sjá kafla 4.9).

#### Hætta vegna samhliða notkunar slævandi lyfja eins og benzódíazepíns eða tengdra lyfja

Samhliða notkun súfentaníls og slævandi lyfja eins og benzódíazepíns eða tengdra lyfja getur leitt til slævingar, öndunarbælingar, dás og dauða. Vegna þessarar áhættu á að takmarka samhliða ávísun slævandi lyfja við þá sjúklinga þar sem möguleika á annarri meðferð er ekki til staðar, eða við notkun súfentaníls í bráðatilvikum.

#### Innakúpuþrýstingur

Gæta skal varúðar þegar súfentaníl er notað hjá sjúklingum sem eru viðkvæmir fyrir áhrifum vegna uppsöfnunar CO<sub>2</sub> í heila, eins og hjá sjúklingum sem sýna merki um hækkaðan innakúpuþrýsting eða skerta meðvitund. Súfentaníl getur torvelað klíniska meðferð sjúklinga með höfuðáverka. Gæta skal varúðar við notkun súfentaníls hjá sjúklingum með heilaæxli.

#### Áhrif á hjarta og æðakerfið

Súfentaníl getur valdið hægtakti. Þess vegna ætti að gæta varúðar við notkun þess hjá sjúklingum sem eru með eða hafa áður verið með taktruflun vegna hægtafts.

Súfentaníl getur valdið lágþrýstingi, sérstaklega hjá sjúklingum með blóðþurrð. Viðeigandi ráðstafanir skulu gerðar til að viðhalda stöðugum blóðþrýstingi.

#### Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

Súfentaníl umbrotnar aðallega í lifur og skilst út í þvagi og hægðum. Virkni getur verið lengd hjá sjúklingum með verulega skerta lifrar- og nýrnastarfsemi. Takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun

súfentaníl hjá slíkum sjúklingum. Fylgjast skal grant með einkennum ofskömmunar hjá sjúklingar með miðlungu til verulega skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.9).

#### Þol og óþiðnotkunarröskun (misnotkun og ávani)

Við endurtekna gjöf óþiðða geta sjúklingar myndað þol eða orðið líkamlega og andlega háðir þeim. Misnotkun eða vísitandi ofnotkun á Dzuveo getur valdið ofskömmun og/eða dauða. Hættan á því að þróa með sér óþiððafíkn er meiri hjá sjúklingum með persónulega sögu eða fjölskyldusögu (foreldrar eða systkini) um misnotkun vímuefna (þar með talin áfengissýki), hjá sjúklingum sem nota tóbak eða sjúklingum með sögu um önnur geðræn vandamál (t.d. alvarlegt þunglyndi, kvíða og persónuleikaraskanir).

Fylgjast þarf með sjúklingum með tilliti til merkja um ásækni í lyf (t.d. biðja of snemma um lyfjaendurnýjun). Þetta felur í sér endurskoðun á samhliða notkun óþiðða og geðlyfja (eins og bensódíazepína). Íhuga skal ráðgjöf hjá fíkniráðgjafa fyrir sjúklinga með teikn og einkenni óþiððafíknar.

#### Áhrif á meltingarfæri

Súfentaníl inniheldur  $\mu$ -óþiðða viðtakaörva sem getur dregið úr maga og þarmahreyfingum. Súfentaníl skal nota með varúð hjá sjúklingum með hættu á garnastíflu.

Súfentaníl getur sem  $\mu$ -óþiðða viðtakaörvi leitt til krampa í þrengivöðva lifrar- og brisrárbiðu (sphincter of Oddi). Súfentaníl skal nota með varúð hjá sjúklingum með hættu á gallsjúkdómum, þar með talda bráða brisbólgu.

#### Ofursársaukanæmi af völdum óþiðða

Eins og við á um önnur óþiðð, skal íhuga möguleikann á ofursársaukanæmi af völdum óþiðða ef verkjastilling er ófullnægjandi þrátt fyrir aukinn skammt af súfentanýli. Hugsanlegt er að minnka skammta eða hætta meðferð með súfentaníli eða endurskoða meðferð.

#### Svefntengdar öndunarraskanir

Óþiððar geta valdið svefntengdum öndunartruflunum, þ.m.t. miðlægum kæfisvefni (*central sleep apnoea*, CSA) og svefntengdum súrefnisskortum. Notkun óþiðða eykur hættuna á miðlægum kæfisvefni á skammtaháðan hátt. Íhuga skal að minnka heildarskammt óþiðða hjá sjúklingum sem með miðlægum kæfisvefn.

#### Hjálprefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### Milliverkanir við sýtókróm P450-3A4 ensími

Súfentaníl umbrotnar aðallega með sýtókróm P450-3A4 ensíminu í mönnum. Ketokónazól, sem er öflugur CYP3A4 hemill, getur marktækt aukið almenna útsetningu súfentaníls tungurótartöflu (hámarks blöðvökva gildi ( $C_{max}$ ) hækkar um 19%, heildarútsetning virka efnisins (AUC) eykst um 77% og tími þar til hámarksþéttni næst lengist um 41%. Ekki er hægt að útiloka svipuð áhrif frá öðrum öflugum CYP3A4 hemlum (t.d. ítrakónazóli, rítónavíri). Hægt er að vinna gegn breytingu á verkun/þoli sem tengist aukinni útsetningu með því að lengja tímann milli skammta (sjá kafla 4.2).

#### Milliverkanir við kalíumgangablokka og/eða betablokka

Tíðni og alvarleiki hægtafts og lágþrýstings vegna súfentaníls getur verið hærri hjá sjúklingum sem fá langvarandi meðferð með kalíumgangablokkum og/eða betablokkum.

Varúðar skal gæta hjá sjúklingum sem eru samhliða á þessum lyfjum og fylgjast ætti náið með þeim.

### Efni sem slæva miðtaugakerfið

Samhliða notkun efna sem slæva miðtaugakerfið, þ.m.t. barbitúröt, benzódiazepín, sefandi lyf eða aðrir ópíóíðar, halógen gös eða önnur ósértæk efni sem slæva miðtaugakerfið (t.d. áfengi) geta aukið öndunarbælingu.

Samhliða notkun ópíóíða og gabapentínóíða (gabapentíns og pregabalíns) eykur hættuna á ofskömmtun ópíóíða, öndunarbælingu og dauða.

Þegar til greina kemur að nota súfentaníl handa sjúklingi sem tekur efni sem slævir miðtaugakerfið, ætti að meta notkunarlengd þess og svörun sjúklingsins, þar með talið þolmyndun sem hefur leitt til slævingar miðtaugakerfisins. Ef ákveðið er að hefja meðferð með súfentaníli ætti að fylgjast náið með sjúklingnum og hugleiða notkun lægri skammts samhliða efnisins sem slævir miðtaugakerfið.

Serótónínvirk lyfSamhliða gjöf sufentanils með serótónínvirku lyfi, svo sem sértækum serótónín-endurupptökuhæmlum (SSRI), serótónín-noradrenalín-endurupptökuhæmlum (SNRI) eða mónóamín-oxíðasahæmlum (MAOI) getur aukið hættu á serótónínheilkenni, sem getur verið lífshættulegt ástand. Ekki má taka mónóamín-oxíðasahemla 2 vikum áður en, eða á sama tíma og, Dzuveo er gefið.

### Önnur milliverkun

Milliverkun við önnur lyf sem notuð eru undir tungu eða lyf sem eiga að veikja eða vekja áhrif í munnholi hefur ekki verið metin og forðast skal samhliða notkun.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun súfentaníls á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á eitiráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki skal nota súfentaníl meðan á meðgöngu stendur, þar sem það berst yfir fylgju og öndunarheilastöðvar fösturs eru viðkvæmar fyrir ópíóíðum. Ef súfentaníl er gefið móður á þessum tíma, ætti mótlyf fyrir barnið að vera til taks. Eftir langtíma meðferð getur súfentaníl valdið fráhringisáhrifum í nýburum.

Súfentaníl er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barnseignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

### Brjóstgjöf

Súfentaníl/umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk í þeim mæli að gera má ráð fyrir áhrifum á börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með súfentaníli.

### Frjósemi

Engin kínísk gögn eru fyrirbyggjandi varðandi áhrif súfentaníls á frjósemi. Rannsóknir á rottum hafa sýnt fram á minni frjósemi og aukna tíðni fösturláts (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Súfentaníl hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingum skal ráðlagt að keyra ekki eða nota vélar ef þeir finna fyrir svefndrunga, svima, sjóntruflunum meðan á meðferð með súfentaníli stendur eða eftir meðferð. Sjúklingar skulu einvörðungu keyra eða nota vélar ef nægur tími er liðinn frá því að síðasti skammtur súfentaníls var gefinn.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt öryggisupplýsinga

Alvarlegasta aukaverkun súfentaníls er öndunarbæling sem kom fyrir í 0,6% tilfella í klínískum rannsóknum á súfentaníli.

Algengustu aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfja sem innihalda súfentaníl voru ógleði, uppköst og sótthiti ( $\geq 1/10$  sjúklingum) (sjá kafla 4.4).

### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynntar voru í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu annarra lyfja sem innihalda súfentaníl eru teknar saman í töflunni hér að neðan. Tíðni þeirra er skilgreind sem:

Mjög algengar	$\geq 1/10$
Algengar	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Sjaldgæfar	$\geq 1/1.000$ til $< 1/100$
Mjög sjaldgæfar	$\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$
Koma örsjaldan fyrir	$< 1/10.000$
Tíðni ekki þekkt	Ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum.

<b>MedDRA flokkun eftir líffærum</b>	<b>Mjög algengar</b>	<b>Algengar</b>	<b>Sjaldgæfar</b>	<b>Ekki þekkt</b>
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Berkjubólga Augnslímusýking Kokbólga	
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)			Fituæxli	
Blóð og eitlar		Blóðleysi Hvítfrumnafjölgun	Blóðflagnafæð	
Ónæmiskerfi		Ofnæmi		Bráða- ofnæmislost
Efnaskipti og næring		Blóðkalsíumlækkun Blóðalbúmínulækkun Blóðkalíumlækkun Blóðnatríumlækkun	Blóðmagnésíumlækkun Blóðpróteinlækkun Blóðkalíumhækkun Sykursýki Blóðsykurshækkun Blóðfituhækkun Blóðfosfátalækkun Blóðmagnsminnkun	
Geðræn vandamál		Svefnleysi Kvíði Ringlun	Geðshræring Sinnuleysi Hugbrigðaröskun Áttamissir Alsælutilfinning Ofskynjanir Breytt andlegt ástand Taugaveiklun	

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Ekki þekkt
Taugakerfi		Höfuðverkur Sundl Svefntruungi Slæving	Skjálfti Hreyfiglöp Vöðvaspennutruflun Ofviðbrögð Skjálfti Sviði Aðsvif Náladofi Vanskynnæmi Svefnhöfgi Minnisskerðing Mígreni Spennuhöfuðverkur	Krampi Dá
Augu			Augnverkur Sjóntruflanir	Ljósops- þrenging
Hjarta		Hraðtaktur Sínus hraðtaktur	Hægtaktur Hjartaöng Gáttatif Aukaslög frá sleglum	
Æðar Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Lágþrýstingur Háþrýstingur Súrefnisskortur Verkur í koki og barkakýli Öndunarbæling	Réttstöðuháþrýstingur Roði Þanbilslágþrýstingur Réttstöðulágþrýstingur Hægöndun Blóðnasir Hiksti Öndunarstöðvun Lungnasamfall Vanöndun Lungnablóðrek Lungnabjúgur Öndunarerfiðleikar Öndunarbílun Önghljóð	Öndunarstopp
Meltingarfæri	Ógleði Uppköst	Hægðatregða Meltingartruflun Uppþemba Munnþurrkur	Niðurgangur Ropi Kúgast Óþægindi í kviði Þan í kviði Verkur í efri kviði Kviðverkir Magabólga Vélindabakflæðis- sjúkdómur Óskynnæmi í munni	
Lifur og gall			Blóðgallrauðahækkun	
Húð og undirhúð		Kláði	Ofsvitnun Óskynnæmi í andliti Útbreiddur kláði Blöðrur Útbrot þurr húð	Roðapöt

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Ekki þekkt
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvakrampar Vöðvakippur	Bakverkir Verkur í vöðvum og beinum Verkur í brjóstvöðvum og beinum Verkur í útlimum	
Nýru og þvaggfæri		Þvaggteppa	Þvaggregða Þvaggþurrð Nýrnabilun Verkur í þvagrás	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sótthiti		Hitatilfinning Þreyta Þróttleysi Kuldahrollur Staðbundin bólga Verkur fyrir brjósti Ótengdur hjarta	Fráhvarfs-einkenni
Rannsóknaniðurstöður		Minnkuð súrefnismettun Hækkaður líkamshiti	Hækkaður blóðþrýstingur Lækkuð öndunartíðni Aukinn glúkósi í blóði Aukinn gallrauði í blóði Minna þvagg Aukinn aspartat amínótransferasi Aukið þvagefni í blóði Óeðlileg T bylgja í hjartalínuriti Óeðlilegt hjartalínurit Aukin lifrarenisím Óeðlileg lifrarpróf	
Áverkar og eitranir		Blóðleysi eftir aðgerð	Ógleði eftir aðgerð Garnastífla eftir skurðaðgerð Uppköst eftir aðgerð Fylgikvillar maga- og garnastóma Verkur eftir aðgerð	

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

#### **4.9 Ofskömmtnun**

##### Teikn og einkenni

Ofskömmtnun súfentaníls kemur fram í auknum lyfjafræðilegum áhrifum þess. Hin klíníska heildarmynd ræðst af stigi öndunarþæling, eftir næmi hvers og eins. Hún gæti verið allt frá vanöndun til öndunarstopps. Önnur einkenni sem geta komið fram er meðvitundarmissir, dá, hjarta-og æðalost og vöðvastífni.



## Meðhöndlun

Meðhöndlun súfentaníl ofskömmtnar ætti að miða að því að meðhöndla einkenni  $\mu$ -ópióíð viðtakaörvunar, þ.m.t. með gjöf súrefnis. Aðaláhersla ætti að vera á að halda öndunarvegi opnum og að hjálpa eða stjórna öndun.

Ópióíða mótlyf (t.d. nalóxon) ætti að gefa í tilfalli öndunarbælingar. Þetta kemur ekki í veg fyrir aðrar beinni mótvgæisaðgerðir. Hafa skal í huga styttri verkunartími ópióíða mótlyfsins samanborið við súfentaníl. Í þeim tilfellum er hægt að endurtaka ópióíða mótlyfjagjöfina eða gefa með innrennsli.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Svæfingalyf, ópióíðar til svæfingar, ATC flokkur: N01AH03

#### Verkunarháttur

Súfentaníl er tilbúið, öflugt ópióíða lyf með mjög valvísri bindingu við  $\mu$ -ópióíða viðtaka. Súfentaníl verkar eins og fullur örvi á  $\mu$ -ópióíða viðtaka. Súfentaníl leiðir ekki til histamín losunar. Áhrif súfentaníls er hægt að stöðva tafarlaust og algjörlega með notkun ákveðinna mótlyfja eins og nalóxóns.

#### Helstu lyfhrif

##### *Verkjadeyging*

Verkjadeyging vegna súfentaníls er talið stafa af virkjun á  $\mu$ -ópióíða viðtaka aðallega innan miðtaugakerfisins sem breyta ferli sem hefur áhrif á bæði sársaukaskynjun og viðbrögð. Hjá mönnum er virknin 7 til 10 sinnum meiri en fyrir fentanýl og 500 til 1.000 sinnum meiri en fyrir morfín (eftir inntöku). Mikil fitusækni súfentaníls gerir það að verkum að hægt er að gefa það undir tungu til að ná fram hröðum verkjadeyfandi áhrifum.

#### Önnur lyfhrif

##### *Öndunarbæling*

Súfentaníl getur valdið öndunarbælingu (sjá kafla 4.4) og bælir einnig hóstaviðbragðið.

##### *Önnur áhrif á miðtaugakerfið*

Vitað er að háir skammtar af súfentaníli í bláæð valda vöðvastífni, líklega vegna verkunar þeirra á svartfyllu (substantia nigra) og rákakjarna (striate nucleus). Hægt er að sýna fram á svæfandi áhrif með breytingum á heilalínuriti.

##### *Áhrif á meltingarfæri*

Verkjadeyfandi þétni súfentaníls í blóðvökva getur valdið ógleði og uppköstum vegna ertingar á kveikjusvæði efnaviðtaka.

Áhrif súfentaníls á meltingarfæri eru meðal annars minnkaðar þarmahreyfingar, minnkað seyti og aukin vöðvaspenna (allt upp í krampa) í hringvöðvum í meltingarveginum (sjá kafla 4.4).

##### *Áhrif á hjarta og æðakerfið*

Lágir skammtar af súfentaníli í bláæð ásamt líklega flakktaugarvirkni (kólínvirkri) valda vægum hægtakti og vægt minnkuðu viðnámi í æðum án þess að það lækki blóðþrýstinginn verulega (sjá kafla 4.4).

Lítill áhrifa á fylliprýsting hjarta, rennslisraða í hjarta og súrefnisnotkun hjartavöðva stuðla einnig að jafnvægi í hjarta- og æðakerfinu. Bein áhrif súfentaníls á starfsemi hjartavöðva sáust ekki.

## Verkun og öryggi

### *Verkjadeyfing*

Verkun Dzuveo var metin í tveimur tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu sem tók til 221 sjúklinga með vægan til alvarlegan bráðan verk eftir skurðaðgerð (verkjastig  $\geq 4$  á 0-10 skala) á kviði (rannsaðir í allt að 48 klukkustundir) eða bæklunarskurðaðgerð (skurðaðgerð til að rétta stórutá (bunionectomy)) (rannsaðir í allt að 12 klukkustundir). Af 221 sjúklingum fengu 147 virka meðferð og 74 lyfleysu. Sjúklingar voru flestir konur (63%), meðalaldur var 41 ár (frá 18-74 ára), BMI-stuðull 15,8 til 53,5 kg/m<sup>2</sup>, fjölmennustu kynþættir voru hvítir (69%) og svartir eða afrískir-amerískir (21%). Í rannsóknunum var verkjastig í upphafi að meðaltali (standard error of mean [SEM]) 6,48 (0,21) í 12 klukkustunda rannsókninni fyrir skurðaðgerð til að rétta stórutá (bunionectomy) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með súfentaníli og 5,98 (0,30) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu. Í kviðarskurðaðgerðar rannsókninni var verkjastig í upphafi að meðaltali 5,61 (0,13) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með súfentaníli og 5,48 (0,18) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu.

Í báðum rannsóknum var aðalendapunktur verkunar tímavegin summa breytinga á verkjastigi (time-weighted sum of pain intensity difference [SPID]) borin saman við verkjastig í upphafi (mælt á 11 stiga tölulegum verkjaskala (numerical rating scale [NRS]) á 12 klukkustundum (SPID12)). Sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með súfentaníli voru með SPID12 meðaltalsgildi sem voru hærra en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (25,8 á móti 13,1) hjá sjúklingum sem fóru í kviðskurðaðgerð ( $p < 0,001$ ) og (5,93 á móti -6,7) fyrir sjúklinga sem fóru í skurðaðgerð til að rétta stórutá ( $p = 0,005$ ), talið í sömu röð.

Verkjadeyfandi björgunarlyf voru leyfð í báðum rannsóknunum, en herra hlutfall sjúklinga í lyfleysuhópnum þurftu björgunarlyf vegna ónægjar verkjadeyfingar (64,8%, 100%; kviðskurðaðgerð, skurðaðgerð til að rétta stórutá) en í súfentaníl hópnum (27,1%, 70,0%; kviðskurðaðgerð, skurðaðgerð til að rétta stórutá). Tími fram að verkjadeyfinu, mældur sem breyting á verkjastigi miðað við í upphafi, var lengri ( $p < 0,05$ ) fyrir súfentaníl miðað við lyfleysu og munaði 15 mínútum eftir fyrsta skammtinn í kviðskurðaðgerðarhópnum og 30 mínútum í hópnum sem fór í skurðaðgerð til að rétta stórutá). Meirihluti (>90%) heilbrigðisstarfsmanna fannst auðvelt að nota Dzuveo.

Fjöldi skammta sem notaðir voru að meðaltali fyrstu 6 klukkustundum skömmtunar voru 2,8 töflur, með færri skömmtum næstu 6 klukkustundirnar (að meðaltali 1,7 töflur) í báðum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Yfir 24 klukkustunda tímabil var meðaltal Dzuveo skammta 7,0 (210 mikrógramm/dag). Sjúklingar með hærri verkjagildi verkja einni klukkustund eftir að Dzuveo meðferð hófst þurftu tíðari skammta í samanburði við sjúklinga með lægri verkjagildi einni klukkustund eftir að Dzuveo meðferð hófst.

### *Öndunarbæling*

Skammtar af súfentaníli til verkjadeyfingar leiddu til öndunarbælingar hjá nokkrum sjúklingum í klínískum rannsóknum, hins vegar þurfti enginn sjúklingur sem meðhöndlaður var með Dzuveo á ópíóða mótlyfi (t.d. naloxóni).

## **5.2 Lyfjahlvörf**

### Frásög

Lyfjahlvörfum súfentaníls eftir gjöf af Dzuveo er hægt að lýsa sem tveggja hólfa líkani með fyrstu gráðu frásogi. Þessi íkomuleið leiðir til hærri nýtingar en eftir inntöku (kyngingu) með því að sniðganga umbrot garna og 3A4 ensímumbrot eftir fyrstu umferð um lifur. Meðalnýting eftir eina gjöf súfentaníls undir tungu í samanburði við súfentaníl í bláæð með innrennsli í eina mínútu á sama skammti var 53%.

Í rannsókn á súfentaníl 15 mikrógramma tungurótartöflu (sömu tegund og 30 mikrógramma taflan) var nýting tölvert lægri, eða 9%, eftir inntöku (kyngingu). Gjöf út í kinn sýndi að aðgengið jókst í 78%

Þegar töflunar voru settar fyrir framan neðri framtennur.

Hámarksþéttni súfentaníls náðist um það bil 60 mínútum eftir einn skammt; en það styttist í um það bil 40 mínútur eftir endurtekna skammta á klukkustundar fresti. Þegar Dzuveo er gefið á klukkustundar fresti er stöðugri þéttni í blóðvökva náð eftir 7 skammta.

### Dreifing

Rúmmál dreifingar í miðhólf (central volume of distribution) eftir gjöf súfentaníls í æð er um 14 lítrar og rúmmál dreifingar við jafnvægi er um það bil 350 lítrar.

### Umbrot

Umbrot á sér aðallega stað í lifur og smápörmum. Súfentaníl er aðallega brotið niður af sýtókróm P450-3A4 ensímkerfinu í mönnum (sjá kafla 4.5). Súfentaníl er hratt brotið niður í nokkur óvirk umbrotsefni, þar sem oxandi N- og O-afalkýlun eru aðalbrothvarfsleiðirnar.

### Brotthvarf

Úthreinsun eftir fyrsta Dzuveo skammt í dæmigerðum sjúklingi sem vegur 78,5 kg og er 47 ára að aldri er 84,2 l/klst. Úthreinsun við jafnvægi er 129,3 l/klst. Aldur og líkamsþungi sjúklinga eru aðal skýribreytunnar í úthreinsun.

Eftir einn skammt af Dzuveo var meðal lokastigs helmingunartími 13,4 (frá 2,5 upp í 34,4 tíma). Eftir marga skammta var lengri lokastigs helmingunartími, eða 15,7 tímar (frá 2,4 upp í 42,7). Þetta er vegna hærri blóðþéttni súfentaníls sem næst eftir endurtekna skammta og vegna möguleikans á að ákvarða magn þéttinnar yfir lengri tíma.

### Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Eftir gjöf Dzuveo ákvarðast klínísk lengd verkjadyfingar aðallega af þeim tíma sem það tekur súfentaníl þéttni í blóðvökva að lækka úr  $C_{max}$  í 50% af  $C_{max}$  eftir að gjöf er hætt (samhengisháður helmingunartími (context sensitive half-life) eða  $CST_{1/2}$ ) frekar en af lokastigs helmingunartíma. Eftir annað hvort einn skammt eða fleiri skammta á klukkustundar fresti yfir 12 klukkustundir hélt miðgildis  $CST_{1/2}$  áfram 2,3 klukkustundir: íkomuleiðin undir tungu eykur þar með talsvert verkunarlengd í samanburði við súfentaníl gjöf í æð ( $CST_{1/2}$  tími 0,1 klukkustund). Svipuð  $CST_{1/2}$  gildi sáust eftir bæði eina og endurtekna gjöf, sem sýndi að verkunarlengd er bæði fyrirsjáanleg og sjálfkvæm eftir endurtekna skammta af tungurótartöflunni.

Sjúklingar báðu um skammt af Dzuveo til að viðhalda súfentaníl þéttni í blóðvökva í að meðaltali 40-50 pg/ml í 12 klukkustundir, þar sem aldur eða líkamsþyngdarstuðull (BMI) eða væg eða miðlungs skert nýrna- eða lifrarstarfsemi hafði engin áhrif.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Þýðisgreining lyfjahvarfa á blóðvökvaþéttni súfentaníls eftir notkun Dzuveo sýndi ekki fram á að nýrnastarfsemi væri marktæk skýribreyta fyrir úthreinsun. Vegna þess hversu fáir sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi voru rannsakaðir, ætti hins vegar að nota Dzuveo með varúð hjá slíkum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Þýðisgreining lyfjvarfa á blóðvökvaþéttni eftir notkun Dzuveo sýndi ekki fram á að lifrarstarfsemi væri marktæk skýribreyta fyrir úthreinsun. Þar sem fáir sjúklingar voru með miðlungs til alvarlega skerta lifrarstarfsemi hafa möguleg áhrif starfstruflana í lifur sem skýribreytu úthreinsunar ekki verið

greind. Þess vegna ætti að nota Dzuveo með varúð í slíkum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

### *Börn*

Engin gögn um lyfhhvörf súfentaníls í börnum eru fyrirliggjandi.

### *Aldraðir*

Engar sérstakar rannsóknir voru gerðar þar sem Dzuveo var notað hjá öldruðum. Fyrir Dzuveo sýndi þýðisgreining lyfjahvarfa fram á áhrif aldurs, þar sem úhreinsun minnkaði um 18% í öldruðum (eldri en 65 ára).

### Áhrif líkamsþyngdarstuðuls (BMI) á skömmtun

Lyfharvaggreining sjúklingahópa með þyngd sem skýribreytu sýndi að sjúklingar með hærra BMI gildi fengu oftar skammta.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

### Eiturverkanir á æxlun

Rannsóknir á frjósemi og þroska fósturs voru framkvæmdar á karlkyns og kvenkyns rottum. Hærri dánartíðni greindist í öllum meðferðarhópum.

Lægri þungunartíðni greindist eftir meðferð hjá karldýrum sem gefur til kynna hugsanlegar aukaverkanir á frjósemi í karldýrum. Greint var frá auknu uppsogi fóstura og lægri gotstærðar hjá kvendýrum sem fengu stóra skammta, sem gefur til kynna eiturverkanir á fóstur sem líklega eru vegna eiturverkana á móður.

### Stökkbreytandi áhrif

Ames prófið sýndi ekki fram á stökkbreytandi áhrif súfentaníls.

### Krabbameinsvaldandi þættir

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi þáttum hafa ekki verið gerðar fyrir súfentaníli.

### Staðbunið þol

Tvær rannsóknir voru gerðar á staðbundnu þoli í kinnpokum hamstra með súfentaníl tungurótartöflum. Niðurstaða þessara rannsókna var sú að engar eða mjög litlar líkur eru á að súfentaníl tungurótartöflur valdi staðbundinni ertingu.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Mannitol-E421  
Kalíum hýdrógen fosfat  
Hýprómellósi  
Natríum kroskarmellósi  
Indigo  
Carmin -E132  
Sterínsýra  
Magnesíumsterat

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

## 6.3 Geymsluþol

4 ár.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegu pakkningunum til varnar gegn ljósi og súrefni.

## 6.5 Gerð fláts og innihald

Dzuveo er pakkað í pólíprópýlin stakskammta áhald, sem er pakkað í pólýester filmu/LDPE/álþynnu/LDPE poka með súrefnisgleypi.

Dzuveo er fánlegt í 5 og 10 stykkja öskjum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um notkun stakskammta áhaldsins (single dose applicator)

Einnota vara / Ekki nota aftur

**Ekki nota ef innsigli á poka er rofið**

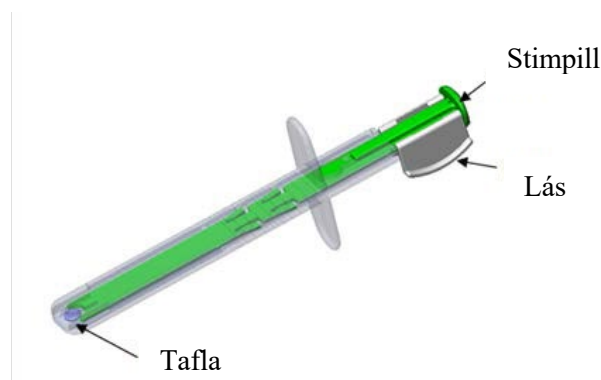
**Ekki nota ef stakskammta áhaldið er skemmt**

Leiðbeinið sjúklingnum að tryggja hvorki né kyngja töflunni.

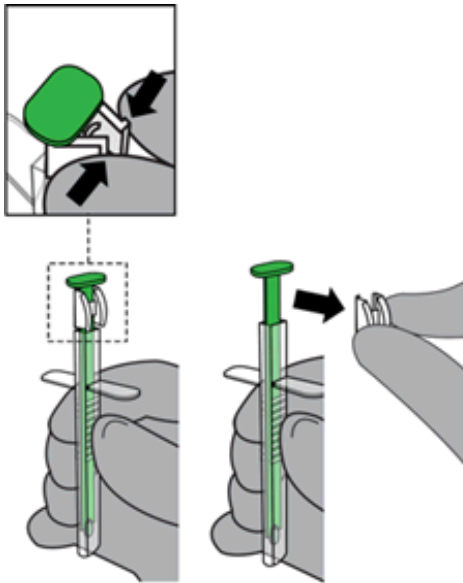
Leiðbeinið sjúklingnum að borða ekki eða drekka og halda tali í lágmarki í 10 mínútur eftir að taflan er tekin.

1. Þegar tími er kominn á að gefa lyfið á að opna pokann með því að rífa frá hakinu yst á ofanverðum pokanum. Pokinn inniheldur eitt glært stakskammta áhald úr plasti með stakri blárrí töflu sem er geymd í oddinum, og súrefnisgleypiþakka. Súrefnisgleypiþakkanum á að farga.

Innihald pokans er sýnt hér að neðan:



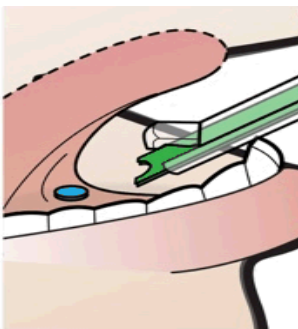
2. Takið hvíta lásinn af græna stimplinum með því að þrýsta hliðunum saman og losa hann af stimplinumþrýstinum. Hendið lásnum.



3. Biðjið sjúklinginn um að setja tunguna upp við góminn í munninum ef hægt er.
4. Látið stakskammta áhaldið hvíla létt á tönnum eða vörum sjúklingsins.
5. Setjið odd stakskammta áhaldsins undir tunguna og miðið á munnbotninn.  
ATHUGIÐ: Forðist beina snertingu oddsins við slímhúðina.



6. Ýtið á græna stimpilinn til að koma töflunni undir tungu sjúklingsins og athugið að taflan sé örugglega komin á sinn stað.



Stakskammta áhaldinu skal farga í samræmi við verklagsreglur stofnunarinnar og staðbundnar reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Laboratoire Aguetant

1, rue Alexander Fleming  
69007 Lyon  
Frakklandi

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/18/1284/001  
EU/1/18/1284/002

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25 júní 2018

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**



## A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Laboratoire Aguetant  
1, rue Alexander Fleming  
69007 Lyon  
Frakklandi

## B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum skilyrðum og sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

## C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en Dzuveo er sett á markað í hverju aðildarlandi fyrir sig verður markaðsleyfishafi að komast að samkomulagi við yfirvöld í hverju landi fyrir sig um innihald og fyrirkomulag allra fræðsluþátta, þ.m.t. miðlun, dreifingu og öllum öðrum þáttum sem viðkoma fræðslunni.

Í hverju aðildarlandi fyrir sig þar sem Dzuveo er markaðssett skal markaðsleyfishafi tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn (þ.e. læknar, lyfjafræðingar á sjúkrahúsum og hjúkrunarfræðingar) sem koma til með að ávísa lyfinu/gefa lyfið fái fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn með mikilvægum upplýsingum um örugga og árangursríka notkun Dzuveo, þar á meðal:

- Aðferð við notkun tækisins,
- Lágmarkstímabil milli skammta er ein tungurórtarfla á klukkustund, til þess að koma í veg fyrir/draga úr mikilvægri greindri áhættu á öndunarbælingu og hugsanlega mikilli hættu á ofskömmtnun,
- Lykilskilaboð til að miðla til sjúklinga við ráðgjöf um hugsanlega öndunarbælingu/ofskömmtnun;

- Ítarlegar leiðbeiningar um hvernig beri að meðhöndla ofskömmtun/öndunarbælingu

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FYRIR 5 EÐA 10 POKA**

**1. HEITI LYFS**

Dzuevo 30 míkrogramma tungurórtöflur  
súfentaníl

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tungurórtartafla inniheldur 30 míkrogrömm af súfenataníl (sem sítrat)

**3. HJÁLPAFENI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

10 x 1 tungurórtartafla í stakskammta áhaldi.  
5 x 1 tungurórtartafla í stakskammta áhaldi.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir tungu  
Aðeins til notkunar með stakskammta áhaldi.  
Ekki tyggja eða kyngja töflunni.  
Lágmark 1 klukkustundar millibil á milli skammta.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegu pakkningunum til varnar gegn ljósi og súrefni.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Laboratoire Aguettant  
1, rue Alexander Fleming  
69007 Lyon  
Frakklandi

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/18/1284/001 5 x 1 tafla í stakskammta skammtara  
EU/1/18/1284/002 10 x 1 tafla í stakskammtaskammtara

**13. LOTUNÚMER**

Lotunr.

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**POKI**

**1. HEITI LYFS**

Dzuveo 30 míkrogramma tunguróartafla  
súfentaníl

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tunguróartafla inniheldur 30 míkrogrömm af súfenataníl (sem sítrat)

**3. HJÁLPAFENI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

1 stakskammta áhald sem inniheldur 1 tunguróartaöflu

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir tungu.  
Aðeins til notkunar með stakskammta áhald.  
Ekki tryggja eða kyngja töflunni.  
Lágmark 1 klukkustundar millibil á milli skammta.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og súrefni

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Laboratoire Aguetant  
1, rue Alexander Fleming  
69007 Lyon  
Frakklandi

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/18/1284/001  
EU/1/18/1284/002

**13. LOTUNÚMER**

Lotunr.

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**STAKSKAMMTA ÁHALD**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Dzuveo 30 míkroóg tunguróartafla  
súfentaníl

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

**4. LOTUNÚMER**

Lotunr.

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Dzuveo 30 míkrogramma tungurótartafla súfentaníl

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Dzuveo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Dzuveo
3. Hvernig nota á Dzuveo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Dzuveo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um Dzuveo og við hverju það er notað**

Virka efnið í Dzuveo er súfentaníl sem tilheyrir hópi sterkra verkjalyfja sem kallast ópíóíðar.

Súfentaníl er notað til að meðhöndla í meðallagi til alvarlega bráðaverki hjá fullorðnum á stöðum sem eru undir læknisfræðilegu eftirliti, eins og á sjúkrahúsum.

#### **2. Áður en byrjað er að nota Dzuveo**

##### **Ekki má nota Dzuveo**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir súfentaníli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú ert með alvarleg lungna- eða öndunarvandamál

##### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Dzuveo er notað. Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita áður en meðferð hefst ef þú:

- ert með einkenni eða sjúkdóm sem hefur áhrif á öndun (eins og astma, önghljóð, eða mæði). Dzuveo getur haft áhrif á öndun og mun lækinn eða hjúkrunarfræðingurinn fylgjast með öndun þinni meðan á meðferð stendur,
- ert með höfuðmeiðsl eða heilaæxli,
- ert með vandamál tengd hjarta eða blóðrás, sérstaklega ef þú ert með hægán hjartslátt, óreglulegan hjartslátt, lítið blóðmagn eða lágan blóðþrýsting,
- ert með í meðallagi til alvarleg lifravarvandamál eða alvarleg nýrnvandamál, þar sem þessi líffæri hafa áhrif á hvernig líkaminn brýtur niður og hreinsar út lyfið,
- ert með óvenjulega hæga meltingarstarfsemi,
- ert með sjúkdóm í gallblöðru eða blöðruhálskirtli,
- eða einhver í fjölskyldu þinni hefur einhvern tíma misnotað eða verið háður áfengi, lyfseðilsskyldum lyfjum eða ólöglegum lyfjum ("fíkn");
- ert reykingamanneskja
- hefur einhvern tíma átt í vandræðum með skap þitt (þunglyndi, kvíða eða persónuleikaröskun) eða hefur verið í meðferð hjá geðlækni vegna annarra geðsjúkdóma.

Þetta lyf inniheldur súfentaníl sem er ópíóíðlyf. Endurtekin notkun ópíóíðaverkjalyfja getur leitt til þess að lyfið hafi minni áhrif (þú venst því). Það getur einnig leitt til ávana og misnotkunar sem getur

haft í för með sér lífshættulega ofskömmun. Ef þú hefur áhyggjur af því að þú gætir orðið háður Dzuveo er mikilvægt að þú ráðfærir þig við lækinn þinn.

Ráðfærðu þig við lækinn MEÐAN á notkun Dzuveo stendur ef:

- Þú finnur fyrir verkjum eða auknu næmi fyrir sársauka (ofursársaukanæmi) sem ekki svarar stærri skammti sem lækirinn hefur ávísað af lyfinu.

Hvað þarftu að vita áður en þú tekur Dzuveo:

#### Svefntengdar öndunarraskanir

- Dzuveo getur valdið svefntengdum öndunarröskunumeins og kæfisvefni (öndunarhlé í svefni) og svefntengdum súrefnisshorti (lágt súrefnisgildi í blóðinu). Einkennin geta m.a. öndunarhlé í svefni, vaknað er upp á næturnar vegna mæði, erfiðleikar við svefn eða óhófleg syfja yfir daginn. Hafðu samband við lækinn ef þú eða annar einstaklingur takið eftir þessum einkennum. Læknirinn gæti íhugað skammtaminnkun.

### **Börn og unglingar**

Dzuveo ætti ekki að nota í börnum og unglungum undir 18 ára aldri.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Dzuveo**

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Láttu lækinn vita, einkanlega ef þú notar eftirfarandi lyf:

- Ketoconazole, sem er notað við meðferð á sveppasýkingum. Lyfið kann að hafa áhrif á hvernig líkami þinn brýtur niður súfentaníl
- Öll lyf sem kunna að gera þig syfjaðan (hafa róandi áhrif) eins og svefntöflur, kvíðalyf (t.d. benzodiazipín), róandi lyf eða önnur ópíóíða lyf, þar sem þau geta aukið áhættu á alvarlegum öndunarerfiðleikum, dáí og geta verið lífshættuleg.
- Lyf við þunglyndi sem nefnast mónóamín-oxíðasahemlar (MAOI). Ekki má taka þessi lyf 2 vikum áður en, eða á sama tíma og, Dzuveo er gefið.
- Lyf við þunglyndi sem nefnast sértækir serótónín-endurupptökuhemlar (SSRI) og serótónín-noradrenalín-endurupptökuhemlar (SNRI). Ekki er ráðlagt að nota þessi lyf á sama tíma og Dzuveo.
- Lyf til að meðhöndla flogaveiki, taugaverk eða kvíða (gabapentín og pregabalín), þar sem þau geta aukið hættuna á ofskömmun ópíóíða, öndunarbælingu og geta verið lífshættuleg.
- Önnur lyf sem eru einnig notuð undir tungu (sett undir tunguna þar sem þau leysast upp) eða lyf sem hafa verka á munnholið (t.d. nystatín, vökví eða munnsogtafla sem þú heldur í munnum til að meðhöndla sveppasýkingu), þar sem áhrif þeirra á Dzuveo hafa ekki verið rannsökuð.
- Notar reglulega ávísað ópíóíða lyf (t.d. morfín, kódeín, fentanýl, hydrómorfón, oxykódón).
- Lyf sem notuð eru við háum blóðþrýstingi eða hjartaöng (brjóstverk) þekkt sem kalíumgangablokkar og betablokkar, t.d. diltiazem og nifedípín.

### **Notkun Dzuveo með áfengi**

Ekki drekka áfengi meðan þú notar Dzuveo. Það getur aukið áhættuna á að þú finnir fyrir alvarlegum öndunarerfiðleikum.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Dzuveo ætti ekki að nota meðan á meðgöngu stendur eða handa konum á barneignaraldri sem nota ekki örugga getnaðarvörn.

Dzuveo skilst út í brjóstamjólki og getur leitt til aukaverkana hjá börnum á brjósti. Ekki er mælt með að hafa barn á brjósti á meðan þú notar Dzuveo.

### **Akstur og notkun véla**

Dzuveo hefur áhrif á getu þína til að aka og nota vélar þar sem það getur valdið syfju, svima og sjóntruflunum. Þú ættir ekki að aka eða nota vélar ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum

meðan á meðferð með súfentaníli stendur eða eftir meðferð. Þú skalt einvörðungu aka eða nota vélar ef nægur tími er liðinn frá því að síðasti skammtur af Dzuveo var gefinn.

### **Dzuveo inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **3. Hvernig nota á Dzuveo**

Læknir eða hjúkrunarfræðingur verða að gefa þér lyfið með stakskammta áhaldi. Þú munt ekki gefa sjálfum þér lyfið.

Dzuveo má aðeins nota á sjúkrahúsum og öðrum stöðum undir læknisfræðilegu eftirliti. Lyfinu má einungis ávísa af lækni sem hefur reynslu í notkun sterkra verkjalyfja eins og súfentaníli og þekkir hvernig það kann að verka á þig, sérstaklega á öndun þína (sjá „Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun“ hér að ofan).

Ráðlagður skammtur er að hámarki 30 míkrogramma tungurótartafla á hverri klukkustund. Dzuveo tungurótartöflur munu verða gefnar af heilbrigðisstarfsmanni með notkun stakskammta áhalds. Áhaldið auðveldar heilbrigðisstarfsmanninum að setja eina töflu undir tunguna. Töflunar leysast upp undir tungunni en ekki skal tryggja þær eða kyngja, þar sem taflan verkar ekki til að slá á verki nema ef henni er leyft að leysast upp undir tungunni. Þú ættir ekki að borða eða drekka og tala eins lítið og hægt er í 10 mínútur eftir hvern skammt.

Eftir að þú færð skammt verður þér ekki gefinn annar skammtur í að minnsta kosti eina klukkustund. Hámarksskammtur daglega er 720 míkrogrömm (24 töflur á dag).

Ekki nota Dzuveo lengur en í 48 klukkustundir.

Eftir meðferð mun heilbrigðisstarfsfólk farga áhaldinu á viðeigandi hátt.

### **Ef notaður er stærri skammtur af Dzuveo en mælt er fyrir um**

Einkenni ofskömmunar eru meðal annars alvarlegir öndunarerfiðleikar eins og hæg og grunn öndun, meðvitundarleysi, mjög lágur blóðþrýstingur, lost og vöðvastífni. Ef þessi einkenni byrja að koma fram skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum.

#### **Alvarlegar aukaverkanir**

Alvarlegustu aukaverkanir eru alvarlegir öndunarerfiðleikar, eins og hæg og grunn öndun sem geta jafnvel leitt til öndunarstopps.

Ef þú finnur fyrir einhverjum af aukaverkununum sem nefndar eru hér að ofan skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita.

#### **Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fram hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum):**

Ógleði, uppköst, eða almenn hitatilfinning.

#### **Algengar aukaverkanir (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):**

- Erfiðleikar með svefn, kvíði eða ringlun, svimi.
- Höfuðverkur, svefnhöfgi, syfja.
- Aukinn hjartsláttur, hár blóðþrýstingur, lágur blóðþrýstingur.
- Lágú súrefnismagn í blóði, sársauki neðan til í hálsinum, hægur grunnur andadráttur.
- Munnþurrkur, vindverkir (reka við), hægðatregða, meltingartregða eða bakflæði.
- Ofnæmisviðbrögð, kláði í húð.

- Vöðvakippir og –krampar.
- Erfiðleikar við þvaglát.
- Lyfið getur einnig valdið breytingu á gildum rauðra blóðkorna, hvítra blóðkorna, kalsíums, albúmíns, kalíums og natríums í blóði en slíkt er bara hægt að greina með blóðprufu. Ef þú ert á leið í blóðprufu skaltu láta lækinn vita að þú sért að taka þetta lyf.

#### **Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):**

- Bólga í lungum, rauð augu og bólga í hálsi.
- Fituhnúðar undir húðinni.
- Skert blóðsykurstjórn (sykursýki), aukið kólesteról,
- Kvíðatilfinning, áhugaleysi eða tilfinningaleysi, orkuleysi, ringlun, sælutilfinning, ofsjónir eða að sjá hluti sem eru ekki til staðar, taugaveiklun.
- Erfiðleikar með samhæfingu vöðvahreyfinga, vöðvahepingur, riða eða mikill sjálfsti, ýkt viðbrögð, sviði, yfirliðstilfinning, óvenjuleg tilfinning í húð (náladofi, húðórói), almennur dofi, þreyta, gleymaska, migreni, spennuhöfuðverkur.
- Sjóntruflanir, augnverkur.
- Minnkaður hjartsláttur, óreglulegur hjartsláttur, hjartakveisa eða önnur óþægindi fyrir brjósti.
- Hár blóðþrýstingur eða lágur blóðþrýstingur þegar staðið er upp, roði í húð.
- Hægur og erfiður andadráttur (einnig í svefni), blóðnasir, hiksti.
- Verkir fyrir brjósti og erfiðleikar við öndun vegna blóðtappa í lungum, vökvi á lungum, önghljóð.
- Niðurgangur, ropi eða þemba, bólga í maga eða magabólga, uppþemba, bakflæði, kúgast, magaverkur eða óþægindi í maga.
- Blöðrumyndun, mikill sviði, útbrot, þurr húð, dofi í húð og munn.
- Verkur í baki, brjósti eða annars staðar í líkamanum, verkur í útlimum.
- Erfiðleikar með þvaglát, sterk lykt af þvagi, sársauki við þvaglát, nýrnabilun.
- Bólga, óþægileg tilfinning fyrir brjósti, kuldahrollur, þróttleysi (orkuleysi).

Lyfið getur einnig valdið breytingum í blóðflagnafjölda (sem hjálpa blóðinu að storkna), magnesíumgildum, próteingildum, sykur-gildum, fitugildum, fosfatgildum og blóðvökvagildum í blóðinu sem aðeins er hægt að greina með blóðprufu. Ef þú ert á leið í blóðprufu skaltu láta lækinn vita að þú sért að taka þetta lyf.

#### **Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)**

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmislost), krampi, dá, lítil sjáöldur, roði í húð.
- Fráhvarseinkenni sem geta verið meðal annars einkenni eins og æsingur, kvíði, vöðvaverkir, svefnleysi, svitnun og geispar.

#### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Dzuveo**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn munu tryggja að:

- lyfið sé ekki notað eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða og öskjunni á eftir
- EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- lyfið er geymt í upprunalegu pakkningunum til varnar gegn ljósi og súrefni.
- lyfið sé ekki notað ef sýnilegar skemmdir eru til staðar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.

Heilbrigðisstarfsmaðurinn mun farga úrgangi samkvæmt reglum sjúkrahússins. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Dzuveo inniheldur

- Virka innihaldsefnið er súfentaníl. Hver tungurótartafla inniheldur 30 míkrogrömm af súfenataníli (sem sítrat).
- Önnur innihaldsefni eru mannitol (E421), díkalsíum fosfat, hyprómellósi, natríum króskarmellósi, Indigo Carmine (E132), sterínsýra, og magnesíum sterat.

### Lýsing á útliti Dzuveo og pakkningastærðir

Dzuveo er blá tungurótartafla með flötu yfirborði og rúnuðum brúnum. Taflan er 3 mm í þvermál og lokuð inni í stakskammta áhaldi (merkt [tungurótartafla]). Áhaldið ásamt töflu, er pakkað í poka.

Hver poki inniheldur eitt áhald og eina súfentaníl 30 míkrogramma töflu

Hver pakkning inniheldur annað hvort 5 eða 10 poka.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Laboratoire Aguettant

1, rue Alexander Fleming

69007 Lyon

Frakklandi

### Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

<----->

### Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

#### Leiðbeiningar um notkun stakskammta áhaldsins

Einnota vara / Ekki nota aftur

#### **Ekki nota ef innsigli á poka er rofið**

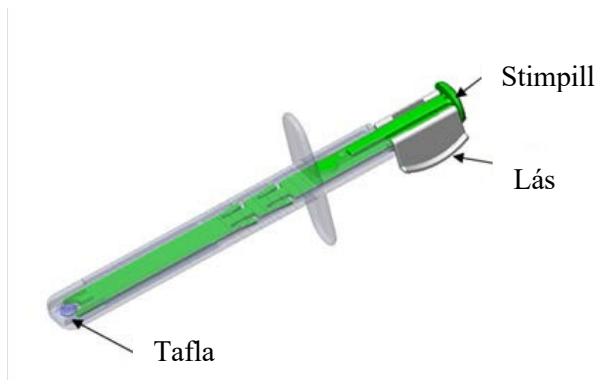
#### **Ekki nota ef stakskammta áhaldið er skemmt**

Leiðbeinið sjúklingnum að tryggja hvorki né kyngja töflunni.

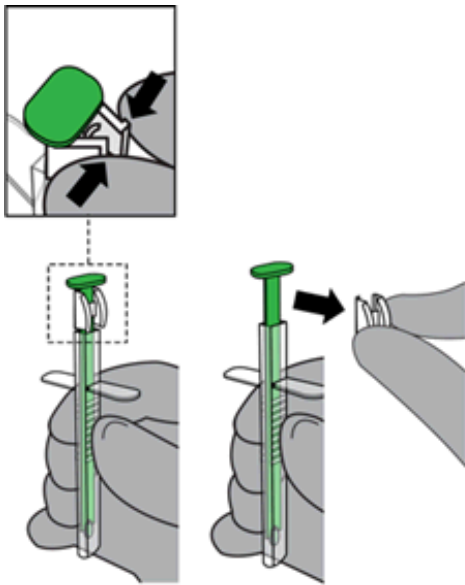
Leiðbeinið sjúklingnum að borða ekki eða drekka og halda tali í lágmarki í 10 mínútur eftir að taflan er tekin.

1. Þegar tími er kominn á að gefa lyfið á að opna pokann með því að rífa frá hakinu yst á ofanverðum pokanum. Pokinn inniheldur eitt glært áhald úr plasti með stakri blárri töflu sem er geymd á oddinum, og súrefnisgleypipakka. Súrefnisgleypipakkanum á að farga.

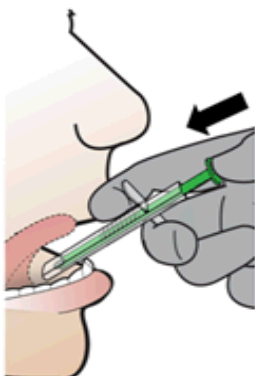
Innihald pokans er sýnt hér að neðan:



2. Takið hvíta lásinn af græna stimplinum með því að þrýsta hliðunum saman og losa hann af stimplinum. Hendið lásnum.

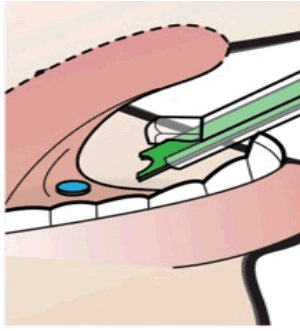


3. Biðjið sjúklinginn um að halda tungunni upp við góminn í munnum ef hægt er.
4. Látið stakskammta áhaldið hvíla létt á tönnum eða vörum sjúklingsins.
5. Setjið odd stakskammta áhaldsins undir tunguna og miðið á munnbotninn. ATHUGIÐ: Forðist beina snertingu oddsins við slímhúð.



6. Ýtið á græna stimpilinn til að setja töfluna undir tungu sjúklingsins og athugið að taflan sé örugglega komin á sinn stað.





Stakskammta áhaldinu skal farga í samræmi við verklagsreglur stofnunarinnar og staðbundnar reglur.

**Viðauki IV**  
**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna**

## Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir súfentaníl eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Ofursársaukanæmi af völdum ópíóíða (OIH) er viðurkennt fyrirbæri og ekki hefur verið sýnt fram á að neinn sérstakur ópíóíði sé stöðugt laus við OIH áhrif. PRAC er þeirrar skoðunar að vörumerkingar fyrir allar vörur sem innihalda súfentaníl ættu að vera uppfærðar þannig að þær innihaldi viðeigandi viðvörðun um eiginleika þessa fyrirbæris og hvernig eigi að halda áfram þegar grunur leikur á að það eigi sér stað. Lögð er til uppfærsla á kafla 4.4. í samantektinni á eiginleikum lyfsins og kafla 2 í fylgiseðlinum.

Það er fjöldi sönnunargagna og fjöldi birtra greina sem sýna aukna hættu á ofskömmtun ópíóíða, öndunarbælingu og dauða vegna samhliða notkunar ópíóíða og gabapentínóíða, sem talin eru flokkaáhrif. Samsvarandi viðvörðun er kynnt í lyfjaupplýsingum.

Vísbendingar í birtum greinum benda til þess, byggt á athugunar- og íhlutunarrannsóknnum, að ópíóíðar séu áhættuþáttur fyrir miðlægum kæfisvefni (CSA). Það eru líka vísbendingar um að ópíóíðar auki hættuna á skammtaháðan hátt og að áhrifin gangi til baka með stöðvun ópíóíðanotkunar eða skammtaminnkun. Aukinn fjöldi rita um efnið hefur fundist á almenningi sem bendir til flokksáhrifa ópíóíða. Það er trúverðug kenning að áhrif ópíóíða á miðtaugakerfið hafi áhrif á öndunarferlið. Lyfjaupplýsingarnar eru uppfærðar í samræmi við það.

Loks er lögð til samræming á kafla 4.4. í samantekt á eiginleikum lyfs og kafla 2 í fylgiseðlinum varðandi hugsanlega misnotkun og þol fyrir öðrum lyfjum sem innihalda súfentaníl.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

## Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir súfentaníl telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda súfentaníl, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins eða markaðsleyfanna verði breytt.